

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
16. Oktober 2003 (16.10.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/084923 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07C 275/54,
A61K 31/192, A61P 3/10

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/03254

(22) Internationales Anmeldedatum:
28. März 2003 (28.03.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 15 908.4 11. April 2002 (11.04.2002) DE

(71) Anmelder: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND
GMBH [DE/DE]; Brüningstrasse 50, 65929 Frankfurt
(DE).

(72) Erfinder: DEFOSSA, Elisabeth; Scheidgraben 10, 65510
Idstein (DE). KADEREIT, Dieter; Johann Strauss-Strasse
18a, 65779 Kelkheim (DE). SCHOENAFINGER, Karl;
Holunderweg 8, 63755 Alzenau (DE). KLABUNDE,
Thomas; Liederbacher Strasse 1, 65929 Frankfurt (DE).
BURGER, Hans-Joerg; 8 Lawndale Avenue, Morristown,

NJ 07960 (US). HERLING, Andreas; Am Walberstück
5, 65520 Bad Camberg (DE). WENDT, Karl-Ulrich;
Wolfgangstrasse 21, 60433 Frankfurt (DE). VON ROED-
ERN, Erich; Lindenstrasse 40, 65795 Hattersheim (DE).
ENHSEN, Alfons; Birkenweg 4, 64572 Büttelborn (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

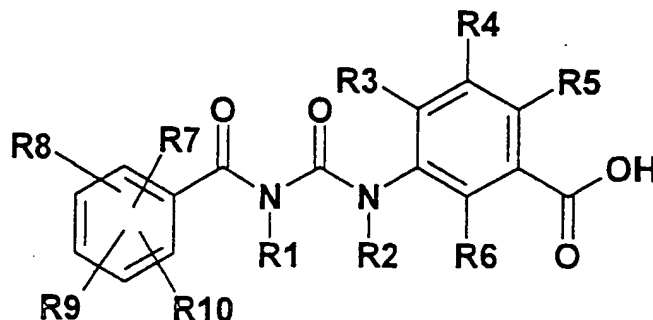
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: ACYL-3-CARBOXYPHENYLUREA DERIVATIVES, METHOD FOR PRODUCTION AND USE THEREOF

(54) Bezeichnung: ACYL-3-CARBOXYPHENYL-HARNSTOFFDERIVATE, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG
UND DEREN VERWENDUNG



(I)

(57) Abstract: The invention relates to acyl-3-carboxyphenylurea derivatives, physiologically-acceptable salts, physiologically-functional derivatives thereof and compounds of formula (I), where the groups have the given meanings, the physiologically-acceptable salts and method for production thereof. The compounds are suitable as, for example, antidiabetics.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Acyl-3-carboxyphenyl-Harnstoffderivate sowie deren physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate. Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I), worin die Reste die angegebenen Bedeutungen haben, sowie deren physiologisch verträglichen Salze und Verfahren zu deren Herstellung. Die Verbindungen eignen sich z.B. als Antidiabetika.

Best Available Copy

WO 03/084923 A1



— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Beschreibung

Acyl-3-carboxyphenyl-harnstoffderivate, Verfahren zu deren Herstellung und deren Verwendung

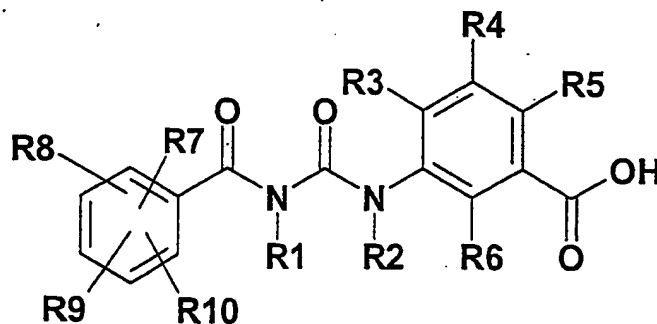
5

Die Erfindung betrifft Acyl-3-carboxyphenyl-harnstoffderivate sowie deren physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate.

In EP 0 193 249 (Duphar) werden Acyl-carboxyphenyl-harnstoffderivate mit
10 Antitumoraktivität beschrieben.

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, Verbindungen zur Verfügung zu stellen, mit denen eine Prävention und Behandlung von Diabetes Typ 2 möglich ist. Insbesondere lag die Aufgabe darin, dass neue Verbindungen mit einer deutlich verbesserten
15 Wirkung gegenüber den aus EP 0 193 249 bekannten Verbindungen zur Verfügung gestellt werden.

Die Erfindung betrifft daher Verbindungen der Formel I,



20

worin bedeuten

R7, R8, R9, R10 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, O-(C₁-C₆)-
25 Alkyl, O-(C₂-C₆)-Alkenyl, O-(C₂-C₆)-Alkynyl, O-SO₂-(C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₆)-

Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, wobei Alkyl, Alkenyl und Alkynyl ein oder mehrfach durch F, Cl oder Br substituiert sein können;

- 5 R1, R2 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, wobei Alkyl mit OH, O-(C₁-C₄)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₄)-Alkyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂ substituiert sein kann, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkylen-COOH oder (C₁-C₆)-Alkylen-COO-(C₁-C₆)-alkyl;
- 10 R3 H, F, Cl, Br, NO₂, CN, O-R11, O-Phenyl, S-R11, COOR11, N(R12)(R13), (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, wobei Alkyl, Cycloalkyl und Alkynyl ein oder mehrfach mit F, Cl, Br, OR11, COOR11 oder N(R16)(R17) substituiert sein können;
- 15 R4 H, F, Cl, Br, NO₂, CN, O-R11, O-Phenyl, S-R11, COOR11, N(R12)(R13), (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, wobei Alkyl, Cycloalkyl und Alkynyl ein oder mehrfach mit F, Cl, Br, OR11, COOR11 oder N(R16)(R17) substituiert sein können;
- 20 R5 H, F, Cl, Br, NO₂, CN, O-R11, O-Phenyl, S-R11, COOR11, N(R12)(R13), (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, wobei Alkyl, Cycloalkyl und Alkynyl ein oder mehrfach mit F, Cl, Br, OR11, COOR11 oder N(R16)(R17) substituiert sein können;
- 25 R6 H, F, Cl, Br, NO₂, CN, O-R11, O-Phenyl, S-R11, COOR11, N(R12)(R13), (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, wobei Alkyl, Cycloalkyl und Alkynyl ein oder mehrfach mit F, Cl, Br, OR11, COOR11 oder N(R16)(R17) substituiert sein können;
- 30

- R11 H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl oder (C₂-C₈)-Alkynyl, wobei Alkyl, Alkenyl und Alkynyl ein oder mehrfach mit F, Cl, Br, OH oder O-(C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein können;
- 5 R12, R13 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, COO-(C₁-C₄)-Alkyl, COO-(C₂-C₄)-Alkenyl, Phenyl oder SO₂-Phenyl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl oder CONH₂ substituiert sein kann;
- 10 oder R12 und R13 bilden gemeinsam mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen 3-7 gliedrigen, gesättigten heterozyklischen Ring, der bis zu 2 weitere Heteroatome aus der Gruppe N, O oder S enthalten kann und wobei der heterozyklische Ring bis zu vierfach mit F, Cl, Br, OH, Oxo, (C₁-C₄)-Alkyl oder N(R14)(R15) substituiert sein kann;
- 15
- R14, R15 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, COO-(C₁-C₄)-Alkyl, COO-(C₂-C₄)-Alkenyl, Phenyl oder SO₂-Phenyl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃,
20 COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl oder CONH₂ substituiert sein kann;
- R16, R17 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, COO-(C₁-C₄)-Alkyl, COO-(C₂-C₄)-Alkenyl, Phenyl oder SO₂-Phenyl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃,
25 COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl oder CONH₂ substituiert sein kann;
- oder R16 und R17 bilden gemeinsam mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen 3-7 gliedrigen, gesättigten heterozyklischen Ring, der bis zu 2 weitere Heteroatome aus der Gruppe N, O oder S enthalten kann und
30 wobei der heterozyklische Ring bis zu vierfach mit F, Cl, Br, OH, Oxo, (C₁-C₄)-Alkyl oder N(R14)(R15) substituiert sein kann;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I worin ein oder mehrere Reste folgende Bedeutung haben:

5

R7, R8, R9, R10 unabhängig von einander H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, (C₁-C₆)-Alkyl oder O-(C₁-C₆)-Alkyl;

R1, R2 H;

10

R3 H, F, Cl, Br, NO₂, CN, O-R11, O-Phenyl, S-R11, COOR11, N(R12)(R13), (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, wobei Alkyl, Cycloalkyl und Alkynyl ein oder mehrfach mit F, Cl, Br, OR11, COOR11 oder N(R16)(R17) substituiert
15 sein können;

R4 H, F, Cl, Br, NO₂, CN, O-R11, O-Phenyl, S-R11, COOR11, N(R12)(R13), (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, wobei Alkyl, Cycloalkyl und Alkynyl ein oder
20 mehrfach mit F, Cl, Br, OR11, COOR11 oder N(R16)(R17) substituiert sein können;

R5 H, F, Cl, Br, NO₂, CN, O-R11, O-Phenyl, S-R11, COOR11, N(R12)(R13), (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, wobei Alkyl, Cycloalkyl und Alkynyl ein oder
25 mehrfach mit F, Cl, Br, OR11, COOR11 oder N(R16)(R17) substituiert sein können;

R6 H, F, Cl, Br, NO₂, CN, O-R11, O-Phenyl, S-R11, COOR11, N(R12)(R13), (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, wobei Alkyl, Cycloalkyl und Alkynyl ein oder
30

mehrfach mit F, Cl, Br, OR₁₁, COOR₁₁ oder N(R₁₆)(R₁₇) substituiert sein können;

- 5 R₁₁ H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkylen-O-(C₁-C₈)-Alkyl oder (C₁-C₈)-Alkyl-OH, wobei Alkyl ein oder mehrfach durch F substituiert sein kann;
- R₁₂, R₁₃ unabhängig voneinander H oder (C₁-C₈)-Alkyl;
- 10 R₁₄, R₁₅ unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, COO-(C₁-C₄)-Alkyl, COO-(C₂-C₄)-Alkenyl, Phenyl oder SO₂-Phenyl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, COOH, COO(C₁-C₆)-Alkyl oder CONH₂ substituiert sein kann;
- 15 R₁₆, R₁₇ unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, COO-(C₁-C₄)-Alkyl, COO-(C₂-C₄)-Alkenyl, Phenyl oder SO₂-Phenyl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl oder CONH₂ substituiert sein kann;
- 20 oder R₁₆ und R₁₇ bilden gemeinsam mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen 3-7 gliedrigen, gesättigten heterozyklischen Ring, der bis zu 2 weitere Heteroatome aus der Gruppe N, O oder S enthalten kann und wobei der heterozyklische Ring bis zu vierfach mit F, Cl, Br, OH, Oxo, (C₁-C₄)-Alkyl oder N(R₁₄)(R₁₅) substituiert sein kann;
- 25 sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I worin ein oder mehrere
30 Reste folgende Bedeutung haben:

R₇, R₈, R₉, R₁₀ unabhängig von einander H, F, Cl oder CH₃;

R1, R2, R4, R5, R6 H;

R3 F, Cl, CF₃, O-R11 oder O-Phenyl;

5

R11 H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkylen-O-(C₁-C₈)-Alkyl oder (C₁-C₈)-Alkyl-OH;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

- 10 Können Reste oder Substituenten mehrfach in den Verbindungen der Formel I auftreten, wie zum Beispiel -O-R11, so können sie alle unabhängig voneinander die angegebenen Bedeutungen haben und gleich oder verschieden sein.

Die Erfindung bezieht sich auf Verbindungen der Formel I, in Form ihrer Racemate,
15 racemischen Mischungen und reinen Enantiomere sowie auf ihre Diastereomere und Mischungen davon.

Die Alkylreste in den Substituenten R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10, R11
R12, R13, R14, R15, R16 und R17 können sowohl geradkettig wie verzweigt sein.

20

Pharmazeutisch verträgliche Salze sind aufgrund ihrer höheren Wasserlöslichkeit gegenüber den Ausgangs- bzw. Basisverbindungen besonders geeignet für medizinische Anwendungen. Diese Salze müssen ein pharmazeutisch verträgliches Anion oder Kation aufweisen. Geeignete pharmazeutisch verträgliche

- 25 Säureadditionssalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sind Salze anorganischer Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoff-, Phosphor-, Metaphosphor-, Salpeter- und Schwefelsäure sowie organischer Säuren, wie z.B. Essigsäure, Benzolsulfon-, Benzoe-, Zitronen-, Ethansulfon-, Fumar-, Glucon-, Glykol-, Isethion-, Milch-, Lactobion-, Malein-, Äpfel-, Methansulfon-, Bernstein-, p-Toluolsulfon- und Weinsäure.
- 30 Geeignete pharmazeutisch verträgliche basische Salze sind Ammoniumsalze, Alkalimetallsalze (wie Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (wie Magnesium- und

Calciumsalze), Trometamol (2-Amino-2-hydroxymethyl-1,3-propandiol), Diethanolamin, Lysin oder Ethylendiamin.

5 Salze mit einem nicht pharmazeutisch verträglichen Anion, wie zum Beispiel Trifluoracetat, gehören ebenfalls in den Rahmen der Erfindung als nützliche Zwischenprodukte für die Herstellung oder Reinigung pharmazeutisch verträglicher Salze und/oder für die Verwendung in nicht-therapeutischen, zum Beispiel in-vitro-Anwendungen.

10

Der hier verwendete Begriff "physiologisch funktionelles Derivat" bezeichnet jedes physiologisch verträgliche Derivat einer erfindungsgemäßen Verbindung der Formel I, z.B. einen Ester, der bei Verabreichung an einen Säuger, wie z.B. den Menschen, in der Lage ist, (direkt oder indirekt) eine Verbindung der Formel I oder einen aktiven

15 Metaboliten hiervon zu bilden.

Zu den physiologisch funktionellen Derivaten zählen auch Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen, wie zum Beispiel in H. Okada et al., Chem. Pharm. Bull. 1994, 42, 57-61 beschrieben. Solche Prodrugs können in vivo zu einer
20 erfindungsgemäßen Verbindung metabolisiert werden. Diese Prodrugs können selbst wirksam sein oder nicht.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in verschiedenen polymorphen Formen vorliegen, z.B. als amorphe und kristalline polymorphe Formen. Alle
25 polymorphen Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen gehören in den Rahmen der Erfindung und sind ein weiterer Aspekt der Erfindung.

Nachfolgend beziehen sich alle Verweise auf "Verbindung(en) gemäß Formel I" auf Verbindung(en) der Formel I wie vorstehend beschrieben, sowie ihre Salze, Solvate
30 und physiologisch funktionellen Derivate wie hierin beschrieben.

Die Verbindung(en) der Formel (I) können auch in Kombination mit weiteren Wirkstoffen verabreicht werden.

Die Menge einer Verbindung gemäß Formel I, die erforderlich ist, um den gewünschten biologischen Effekt zu erreichen, ist abhängig von einer Reihe von Faktoren, z.B. der gewählten spezifischen Verbindung, der beabsichtigten Verwendung, der Art der Verabreichung und dem klinischen Zustand des Patienten. Im allgemeinen liegt die Tagesdosis im Bereich von 0,3 mg bis 100 mg (typischerweise von 3 mg und 50 mg) pro Tag pro Kilogramm Körpergewicht, z.B. 3-10 mg/kg/Tag.

5 Eine intravenöse Dosis kann z.B. im Bereich von 0,3 mg bis 1,0 mg/kg liegen, die geeigneterweise als Infusion von 10 ng bis 100 ng pro Kilogramm pro Minute verabreicht werden kann. Geeignete Infusionslösungen für diese Zwecke können z.B. von 0,1 ng bis 10 mg, typischerweise von 1 ng bis 10 mg pro Milliliter, enthalten. Einzeldosen können z.B. von 1 mg bis 10 g des Wirkstoffs enthalten. Somit können Am-

10 pullen für Injektionen beispielsweise von 1 mg bis 100 mg, und oral verabreichbare Einzeldosisformulierungen, wie zum Beispiel Tabletten oder Kapseln, können beispielsweise von 1,0 bis 1000 mg, typischerweise von 10 bis 600 mg enthalten. Zur Therapie der oben genannten Zustände können die Verbindungen gemäß Formel I selbst als Verbindung verwendet werden, vorzugsweise liegen sie jedoch mit einem

15 verträglichen Träger in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung vor. Der Träger muss natürlich verträglich sein, in dem Sinne, dass er mit den anderen Bestandteilen der Zusammensetzung kompatibel ist und nicht gesundheitsschädlich für den Patienten ist. Der Träger kann ein Feststoff oder eine Flüssigkeit oder beides sein und wird vorzugsweise mit der Verbindung als Einzeldosis formuliert,

20 beispielsweise als Tablette, die von 0,05% bis 95 Gew.-% des Wirkstoffs enthalten kann. Weitere pharmazeutisch aktive Substanzen können ebenfalls vorhanden sein, einschließlich weiterer Verbindungen gemäß Formel I. Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können nach einer der bekannten pharmazeutischen Methoden hergestellt werden, die im wesentlichen darin bestehen,

25 dass die Bestandteile mit pharmakologisch verträglichen Träger- und/oder Hilfsstoffen gemischt werden.

Erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzungen sind solche, die für orale, rektale, topische, perorale (z.B. sublinguale) und parenterale (z.B. subkutane, intramuskuläre, intradermale oder intravenöse) Verabreichung geeignet sind, wenngleich die geeignetste Verabreichungsweise in jedem Einzelfall von der Art und
5 Schwere des zu behandelnden Zustandes und von der Art der jeweils verwendeten Verbindung gemäß Formel I abhängig ist. Auch dragierte Formulierungen und dragierte Retardformulierungen gehören in den Rahmen der Erfindung. Bevorzugt sind säure- und magensaftresistente Formulierungen. Geeignete magensaftresistente Beschichtungen umfassen Celluloseacetatphthalat, Poylvinylacetatphthalat,
10 Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und anionische Polymere von Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester.

Geeignete pharmazeutische Verbindungen für die orale Verabreichung können in separaten Einheiten vorliegen, wie zum Beispiel Kapseln, Oblatenkapseln,
15 Lutschtabletten oder Tabletten, die jeweils eine bestimmte Menge der Verbindung gemäß Formel I enthalten; als Pulver oder Granulate; als Lösung oder Suspension in einer wässrigen oder nicht-wässrigen Flüssigkeit; oder als eine Öl-in-Wasser- oder Wasser-in-Öl-Emulsion. Diese Zusammensetzungen können, wie bereits erwähnt, nach jeder geeigneten pharmazeutischen Methode zubereitet werden, die einen Schritt
20 umfasst, bei dem der Wirkstoff und der Träger (der aus einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen bestehen kann) in Kontakt gebracht werden. Im allgemeinen werden die Zusammensetzungen durch gleichmäßiges und homogenes Vermischen des Wirkstoffs mit einem flüssigen und/oder feinverteilten festen Träger hergestellt, wonach das Produkt, falls erforderlich, geformt wird. So kann
25 beispielsweise eine Tablette hergestellt werden, indem ein Pulver oder Granulat der Verbindung verpresst oder geformt wird, gegebenenfalls mit einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen. Gepresste Tabletten können durch tablettieren der Verbindung in frei fließender Form, wie beispielsweise einem Pulver oder Granulat, gegebenenfalls gemischt mit einem Bindemittel, Gleitmittel, inertem Verdünner
30 und/oder einem (mehreren) oberflächenaktiven/dispergierenden Mittel in einer geeigneten Maschine hergestellt werden. Geformte Tabletten können durch Formen

der pulverförmigen, mit einem inerten flüssigen Verdünnungsmittel befeuchteten Verbindung in einer geeigneten Maschine hergestellt werden.

Pharmazeutische Zusammensetzungen, die für eine perorale (sublinguale)

- 5 Verabreichung geeignet sind, umfassen Lutschtabletten, die eine Verbindung gemäß Formel I mit einem Geschmacksstoff enthalten, üblicherweise Saccharose und Gummi arabicum oder Tragant, und Pastillen, die die Verbindung in einer inerten Basis wie Gelatine und Glycerin oder Saccharose und Gummi arabicum umfassen.
- 10 Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die parenterale Verabreichung umfassen vorzugsweise sterile wässrige Zubereitungen einer Verbindung gemäß Formel I, die vorzugsweise isotonisch mit dem Blut des vorgesehenen Empfängers sind. Diese Zubereitungen werden vorzugsweise intravenös verabreicht, wenngleich die Verabreichung auch subkutan, intramuskulär oder intradermal als Injektion erfolgen
- 15 kann. Diese Zubereitungen können vorzugsweise hergestellt werden, indem die Verbindung mit Wasser gemischt wird und die erhaltene Lösung steril und mit dem Blut isotonisch gemacht wird. Injizierbare erfindungsgemäße Zusammensetzungen enthalten im allgemeinen von 0,1 bis 5 Gew.-% der aktiven Verbindung.
- 20 Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die rektale Verabreichung liegen vorzugsweise als Einzeldosis-Zäpfchen vor. Diese können hergestellt werden, indem man eine Verbindung gemäß Formel I mit einem oder mehreren herkömmlichen festen Trägern, beispielsweise Kakaobutter, mischt und das entstehende Gemisch in Form bringt.
- 25 Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die topische Anwendung auf der Haut liegen vorzugsweise als Salbe, Creme, Lotion, Paste, Spray, Aerosol oder Öl vor. Als Träger können Vaseline, Lanolin, Polyethylenglykole, Alkohole und Kombinationen von zwei oder mehreren dieser Substanzen verwendet werden. Der Wirkstoff ist im
- 30 allgemeinen in einer Konzentration von 0,1 bis 15 Gew.-% der Zusammensetzung vorhanden, beispielsweise von 0,5 bis 2%.

Auch eine transdermale Verabreichung ist möglich. Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für transdermale Anwendungen können als einzelne Pflaster vorliegen, die für einen langzeitigen engen Kontakt mit der Epidermis des Patienten geeignet sind. Solche Pflaster enthalten geeigneterweise den Wirkstoff in einer
5 gegebenenfalls gepufferten wässrigen Lösung, gelöst und/oder dispergiert in einem Haftmittel oder dispergiert in einem Polymer. Eine geeignete Wirkstoff-Konzentration beträgt ca. 1% bis 35%, vorzugsweise ca. 3% bis 15%. Als eine besondere Möglichkeit kann der Wirkstoff, wie beispielsweise in Pharmaceutical Research, 2(6): 318 (1986) beschrieben, durch Elektrotransport oder Iontophorese freigesetzt werden.

10

Als weitere Wirkstoffe für die Kombinationspräparate sind geeignet:

Alle Antidiabetika, die in der Roten Liste 2001, Kapitel 12 genannt sind. Sie können mit den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I insbesondere zur synergistischen Wirkungsverbesserung kombiniert werden. Die Verabreichung der

15 Wirkstoffkombination kann entweder durch getrennte Gabe der Wirkstoffe an den Patienten oder in Form von Kombinationspräparaten, worin mehrere Wirkstoffe in einer pharmazeutischen Zubereitung vorliegen, erfolgen. Die meisten der nachfolgend aufgeführten Wirkstoffe sind in USP Dictionary of USAN and International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2001, offenbart.

20 Antidiabetika umfassen Insulin und Insulinderivate, wie z.B. Lantus® (siehe www.lantus.com) oder HMR 1964, schnell wirkende Insuline (siehe US 6,221,633), GLP-1-Derivate wie z.B. diejenigen die in WO 98/08871 von Novo Nordisk A/S offenbart wurden, sowie oral wirksame hypoglykämische Wirkstoffe.

Die oral wirksamen hypoglykämischen Wirkstoffe umfassen vorzugsweise

25 Sulphonylharnstoffe, Biguanidine, Meglitinide, Oxadiazolidindione, Thiazolidindione, Glukosidase-Inhibitoren, Glukagon-Antagonisten, GLP-1-Agonisten, Kaliumkanalöffner, wie z.B. diejenigen, die in WO 97/26265 und WO 99/03861 von Novo Nordisk A/S offenbart wurden, Insulin-Sensitizer, Inhibitoren von Leberenzymen, die an der Stimulation der Glukoneogenese und/oder Glykogenolyse beteiligt sind,

30 Modulatoren der Glukoseaufnahme, den Fettstoffwechsel verändernde Verbindungen wie antihyperlipidämische Wirkstoffe und antilipidämische Wirkstoffe, Verbindungen,

die die Nahrungsmiteleinnahe verringern, PPAR- und PXR-Agonisten und Wirkstoffe, die auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirken.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in
5 Kombination mit einem HMGCoA-Reduktase Inhibitor wie Simvastatin, Fluvastatin, Pravastatin, Lovastatin, Atorvastatin, Cerivastatin, Rosuvastatin verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Cholesterinresorptionsinhibitor, wie z.B. Ezetimibe, Tiqueside,
10 Pamaqueside, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem PPAR gamma Agonist, wie z.B. Rosiglitazon, Pioglitazon, JTT-501, GI 262570, verabreicht.

15

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit PPAR alpha Agonist, wie z.B. GW 9578, GW 7647, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in
20 Kombination mit einem gemischten PPAR alpha/gamma Agonisten, wie z.B. GW 1536, AVE 8042, AVE 8134, AVE 0847, oder wie in PCT/US 11833, PCT/US 11490, DE10142734.4 beschrieben verabreicht.

25 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Fibrat, wie z.B. Fenofibrat, Clofibrat, Bezafibrat, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem MTP-Inhibitor, wie z.B. Implitapide, BMS-201038, R-103757,
30 verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Gallensäureresorptionsinhibitor (siehe z.B. US 6,245,744 oder US 6,221,897), wie z.B. HMR 1741, verabreicht.

- 5 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem CETP-Inhibitor, wie z.B. JTT-705, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem polymeren Gallensäureadsorber, wie z.B. Cholestyramin,
10 Colesevelam, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem LDL-Rezeptorinducer (siehe US 6,342,512), wie z.B. HMR1171, HMR1586, verabreicht.

15

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem ACAT-Inhibitor, wie z.B. Avasimibe, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in
20 Kombination mit einem Antioxidans, wie z.B. OPC-14117, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipoprotein-Lipase Inhibitor, wie z.B. NO-1886, verabreicht.

- 25 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem ATP-Citrat-Lyase Inhibitor, wie z.B. SB-204990, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Squalen Synthetase Inhibitor, wie z.B. BMS-188494,
30 verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipoprotein(a) antagonist, wie z.B. CI-1027 oder Nicotinsäure, verabreicht.

- 5 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipase Inhibitor, wie z.B. Orlistat, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Insulin verabreicht.

- 10 Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Sulphonylharnstoff, wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glipizid oder Glimepirid verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Biguanid, wie z.B. Metformin, verabreicht.

15

Bei wieder einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Meglitinid, wie z.B. Repaglinid, verabreicht.

- Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Thiazolidindion, wie z.B. Troglitazon, Ciglitazon, Pioglitazon, Rosiglitazon oder
20 den in WO 97/41097 von Dr. Reddy's Research Foundation offenbarten Verbindungen, insbesondere 5-[[4-[(3,4-Dihydro-3-methyl-4-oxo-2-chinazolinylmethoxy)-phenyl]methyl]-2,4-thiazolidindion, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem α -Glukosidase-Inhibitor, wie z.B. Miglitol oder Acarbose, verabreicht.

- 25 Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Wirkstoff verabreicht, der auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirkt, wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glipizid, Glimepirid oder Repaglinid.

- Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit mehr als einer der vorstehend genannten Verbindungen, z.B. in Kombination mit
30 einem Sulphonylharnstoff und Metformin, einem Sulphonylharnstoff und Acarbose, Repaglinid und Metformin, Insulin und einem Sulphonylharnstoff, Insulin und Metformin, Insulin und Troglitazon, Insulin und Lovastatin, etc. verabreicht.

Bei einer weiteren Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit CART-Modulatoren (siehe "Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice"

- 5 Asakawa, A, et al., M.:Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558), NPY-Antagonisten z.B. Naphthalin-1-sulfonsäure {4-[(4-amino-quinazolin-2-ylamino)-methyl]-cyclohexylmethyl}-amid; hydrochlorid (CGP 71683A)), MC4-Agonisten (z.B. 1-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin-2-carbonsäure [2-(3a-benzyl-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(4-chloro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-amid; (WO 01/91752)) , Orexin-Antagonisten (z.B. 1-(2-Methyl-benzoxazol-6-yl)-3-[1,5]naphthyridin-4-yl-harnstoff; hydrochloride (SB-334867-A)), H3-Agonisten (3-Cyclohexyl-1-(4,4-dimethyl-1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)-propan-1-on Oxalsäuresalz (WO 00 / 63208)); TNF-Agonisten, CRF-Antagonisten (z.B. [2-Methyl-9-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-9H-1,3,9-triaza-fluoren-4-yl]-dipropyl-amin (WO 00/66585)),
- 15 CRF BP-Antagonisten (z.B. Urocortin), Urocortin-Agonisten, β 3-Agonisten (z.B. 1-(4-Chloro-3-methanesulfonylmethyl-phenyl)-2-[2-(2,3-dimethyl-1H-indol-6-yloxy)-ethylamino]-ethanol; hydrochloride (WO 01/83451)), MSH (Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten, CCK-A Agonisten (z.B. {2-[4-(4-Chloro-2,5-dimethoxy-phenyl)-5-(2-cyclohexyl-ethyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl]-5,7-dimethyl-indol-1-yl}-acetic acid
- 20 Trifluoressigsäuresalz (WO 99/15525)); Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (z.B. Dexfenfluramine), gemischte Sertonin- und noradrenerge Verbindungen (z.B. WO 00/71549), 5HT-Agonisten z.B. 1-(3-Ethyl-benzofuran-7-yl)-piperazin Oxalsäuresalz (WO 01/09111), Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten, Wachstumshormon (z.B. humanes Wachstumshormon), Wachstumshormon freisetzende Verbindungen (6-Benzyloxy-1-(2-diisopropylamino-ethylcarbamoyl)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester (WO 01/85695)), TRH-Agonisten (siehe z.B. EP 0 462 884) entkoppelnde Protein 2- oder 3-Modulatoren, Leptinagonisten (siehe z.B. Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia. Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity. Drugs of the Future
- 30 (2001), 26(9), 873-881),

DA-Agonisten (Bromocriptin, Doprexin), Lipase/Amylase-Inhibitoren (z.B. WO 00/40569), PPAR-Modulatoren (z.B. WO 00/78312), RXR-Modulatoren oder TR- β -Agonisten verabreicht.

- 5 Bei einer Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff Leptin; siehe z.B. "Perspectives in the therapeutic use of leptin", Salvador, Javier; Gomez-Ambrosi, Javier; Fruhbeck, Gema, Expert Opinion on Pharmacotherapy (2001), 2(10), 1615-1622.

10

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Dexamphatamin oder Amphetamin.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Fenfluramin oder Dexfenfluramin.

Bei noch einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Sibutramin.

- 15 Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Orlistat.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Mazindol oder Phentermin.

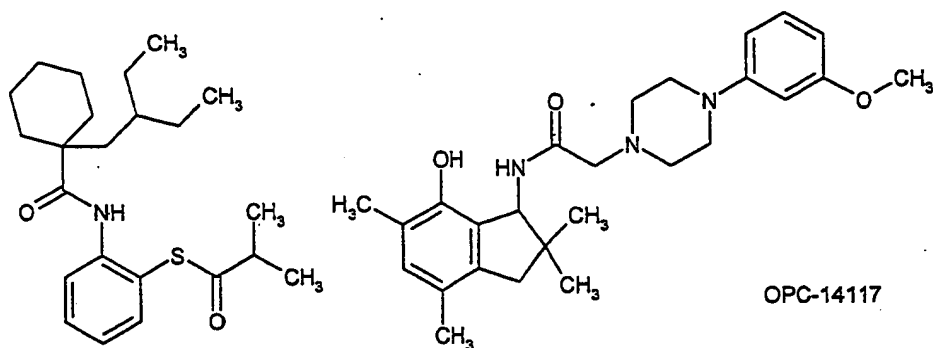
Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Ballaststoffen, vorzugsweise unlöslichen Ballaststoffen (siehe z.B. Carob/ Caromax[®]

- 20 (Zunft H J; et al., Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia, ADVANCES IN THERAPY (2001 Sep-Oct), 18(5), 230-6.) Caromax ist ein Carob enthaltendes Produkt der Fa. Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt / Main)) verabreicht. Die Kombination mit Caromax[®] kann in einer Zubereitung erfolgen, oder durch getrennte Gabe von
- 25 Verbindungen der Formel I und Caromax[®]. Caromax[®] kann dabei auch in Form von Lebensmitteln, wie z.B. in Backwaren oder Müsliriegeln, verabreicht werden.

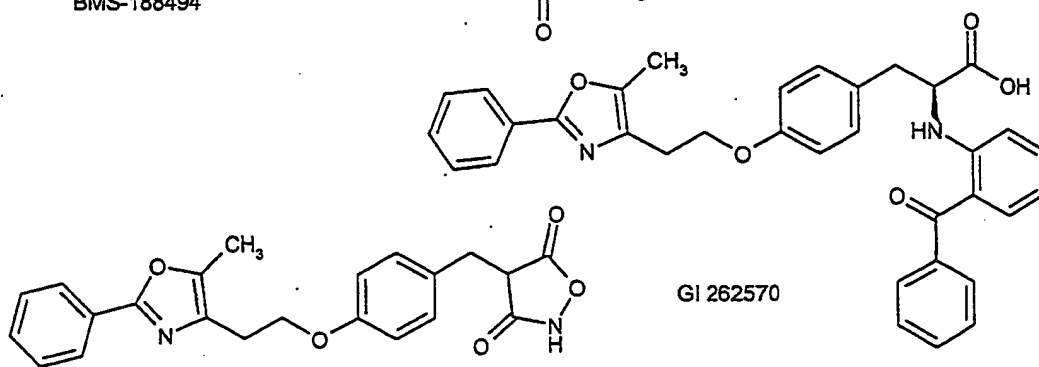
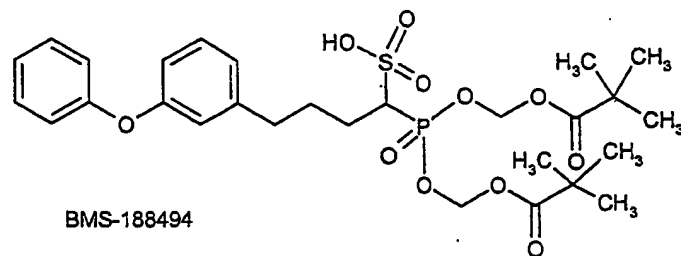
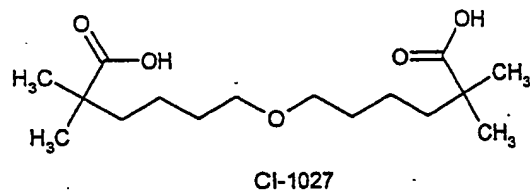
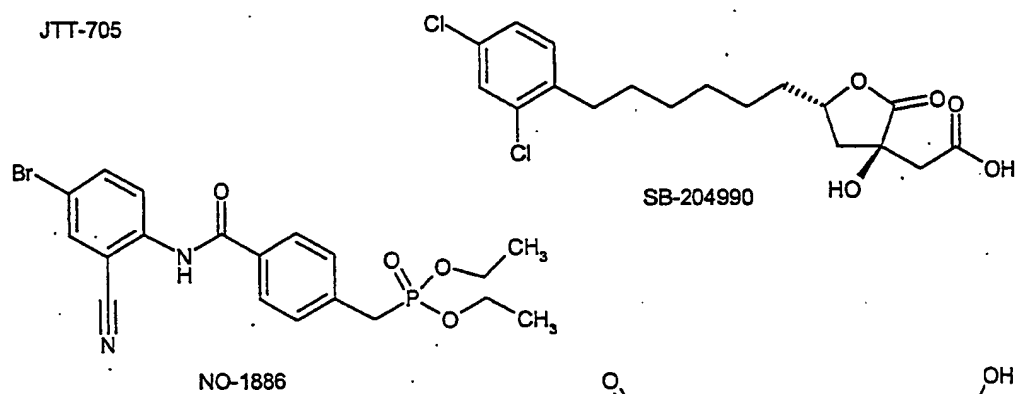
Es versteht sich, dass jede geeignete Kombination der erfindungsgemäßen

Verbindungen mit einer oder mehreren der vorstehend genannten Verbindungen und

- 30 wahlweise einer oder mehreren weiteren pharmakologisch wirksamen Substanzen als unter den Schutzbereich der vorliegenden Erfindung fallend angesehen wird.

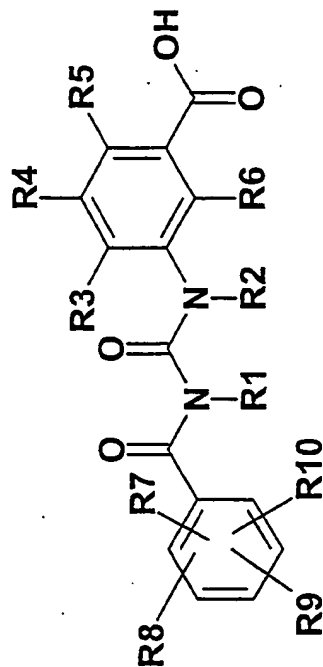


JTT-705



Die nachfolgend aufgeführten Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung, ohne diese jedoch einzuschränken

Tabelle 1: Verbindungen der Formel I

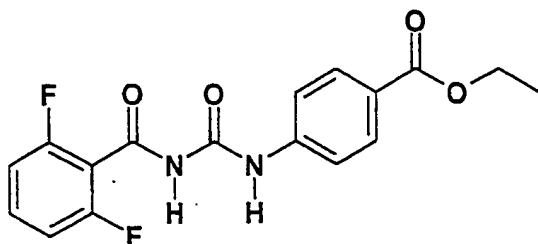


Bsp.	R7, R8, R9, R10	R1	R2	R3	R4	R5	R6	Salz	MS*
1	2-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok
2	2-Cl, H, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok
3	2-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	OH	H	H	H	-	ok
4	2-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	F	H	H	H	-	ok
5	2-CH ₃ , H, H, H	H	H	Cl	H	H	H	-	ok
6	2-Cl, 5-Cl, H, H	H	H	Cl	H	H	H	-	ok
7	2-Cl, 5-Cl, H, H	H	H	Cl	H	H	H	TRIS	ok
8	2-CH ₃ , H, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok
9	2-Cl, 5-Cl, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok
10	3-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok

Bsp.	R7, R8, R9, R10	R1	R2	R3	R4	R5	R6	Salz	MS*
11	2-Cl, H, H, H	H	H	Cl	H	H	H	-	ok
12	2-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	Cl	H	H	H	-	ok
13	2-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	H	-	ok
14	2-CH ₃ , 4-CH ₃ , H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok
15	2-F, 4-Cl, H, H	H	H	Cl	H	H	H	-	ok
16	2-F, 4-Cl, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok
17	2-F, 4-F, H, H	H	H	Cl	H	H	H	-	ok
18	2-F, 4-F, H, H	H	H	OCH ₃	H	H	H	-	ok
19	2-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	OCH ₂ CH ₂ OH	H	H	H	-	ok
20	2-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	H	-	ok
21	2-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	H	-	ok
22	2-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	H	H	-	ok
23	2-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	O-Phenyl	H	H	H	-	ok
24	2-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	O-Phenyl	H	H	H	TRIS	ok
25	2-Cl, 4-F, H, H	H	H	CF ₃	H	H	H	-	ok
26	2-Cl, 4-Cl, H, H	H	H	CF ₃	H	H	H	-	ok

* Unter der Angabe "MS ist ok" wird verstanden, dass ein Massenspektrum oder HPLC/MS gemessen wurde und in diesem der Molpeak (Molmasse + H⁺) nachgewiesen wurde

Als Vergleichsbeispiel A wurde das Beispiel 5 aus EP 0 193 249 synthetisiert.
Vergleichsbeispiel A hat die Struktur:



5

Die Verbindungen der Formel I zeichnen sich durch günstige Wirkungen auf den Zuckerstoffwechsel aus, sie senken insbesondere den Blutzuckerspiegel und sind zur Behandlung von Typ 2 Diabetes geeignet. Die Verbindungen können daher allein oder in Kombination mit weiteren Blutzucker senkenden Wirkstoffen (Antidiabetika)

10 eingesetzt werden.

Die Verbindungen der Formel I eignen sich weiterhin zur Behandlung von Diabetischen Spätschäden, wie z.B. Nephropatie, Retinopathie, Neuropathie sowie Herzinfarkt, Myocardialen Infarkt, peripheren arteriellen Verschlusskrankheiten, Thrombosen, Arteriosklerose, Syndrom X, Obesitas, Entzündungen,

15 Immunkrankheiten, Autoimmunkrankheiten, wie z.B. AIDS, Asthma, Osteoporose, Krebs, Psoriasis, Alzheimer, Schizophrenie und Infektionskrankheiten.

Die Wirksamkeit der Verbindungen wurde wie folgt getestet:

20

Glykogenphosphorylase a Aktivitätstest

Der Effekt von Verbindungen auf die Aktivität der aktiven Form der Glykogenphosphorylase (GP_a) wurde in der umgekehrten Richtung, durch Verfolgen
25 der Glykogensynthese aus Glukose-1-Phosphat an Hand der Bestimmung der Freisetzung von anorganischem Phosphat, gemessen. Alle Reaktionen wurden als Doppelbestimmungen in Mikrotiterplatten mit 96-Vertiefungen (Half Area Plates, Costar Nr. 3696) durchgeführt, wobei die Änderung der Absorption auf Grund der

Bildung des Reaktionsprodukts bei der weiter unten spezifizierten Wellenlänge in einem Multiskan Ascent Elisa Reader (Lab Systems, Finnland) gemessen wurde. Um die GPa Enzymaktivität in der umgekehrten Richtung zu messen, wurde die Umwandlung von Glukose-1-Phosphat in Glykogen und anorganisches Phosphat nach 5 der allgemeinen Methode von Engers et al. (Engers HD, Shechosky S, Madsen NB, Can J Biochem 1970 Jul;48(7):746-754) mit folgenden Modifikationen gemessen: Humane Glykogenphosphorylase a (zum Beispiel mit 0,76 mg Protein / ml (Aventis Pharma Deutschland GmbH), gelöst in Pufferlösung E (25 mM β -Glyzerophosphat, pH 7,0, 1 mM EDTA und 1 mM Dithiotreitol) wurde mit Puffer T (50 mM Hepes, pH 7,0, 10 100 mM KCl, 2,5 mM EDTA, 2,5 mM $MgCl_2 \cdot 6H_2O$) und Zusatz von 5 mg/ml Glykogen auf eine Konzentration von 10 μ g Protein/ml verdünnt. Prüfsubstanzen wurden als 10 mM Lösung in DMSO zubereitet und auf 50 μ M mit Pufferlösung T verdünnt. Zu 10 μ l dieser Lösung wurden 10 μ l 37,5 mM Glukose, gelöst in Pufferlösung T und 5 mg/mL Glykogen, sowie 10 μ l einer Lösung von humaner Glykogenphosphorylase a (10 μ g 15 Protein/ml) und 20 μ l Glukose-1-Phosphat, 2,5 mM zugegeben. Der basale Wert der Glykogenphosphorylase a Aktivität in Abwesenheit von Prüfsubstanz wurde durch Zugabe von 10 μ l Pufferlösung T (0,1 % DMSO) bestimmt. Die Mischung wurde 40 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert und das freigesetzte anorganische Phosphat mittels der allgemeinen Methode von Drueckes et al. (Drueckes P, Schinzel R, Palm 20 D, Anal Biochem 1995 Sep 1;230(1):173-177) mit folgenden Modifikationen gemessen: 50 μ l einer Stop-Lösung von 7,3 mM Ammoniummolybdat, 10,9 mM Zinkacetat, 3,6 % Ascorbinsäure, 0,9 % SDS werden zu 50 μ l der Enzymmischung gegeben. Nach 60 Minuten Inkubation bei 45 °C wurde die Absorption bei 820 nm gemessen. Zur Bestimmung der Hintergrundabsorption wurde in einem separaten Ansatz die Stop- 25 Lösung unmittelbar nach Zugabe der Glukose-1-Phosphatlösung zugegeben. Dieser Test wurde mit einer Konzentrationen von 10 μ M der Prüfsubstanz durchgeführt, um die jeweilige Hemmung der Glykogenphosphorylase a in vitro durch die Prüfsubstanz zu bestimmen.

Tabelle 2: Biologische Aktivität

Bsp.	% Inhibition bei 10 μ M	Bsp.	% Inhibition bei 10 μ M
1	95	14	57
2	75	15	61
3	74	16	48
4	75	17	52
5	46	18	69
6	57	19	90
7	54	20	62
8	77	21	64
9	81	22	72
10	41	23	55
11	49	24	65
12	83	25	49
13	86	26	44

Vergleichsbeispiel A zeigt 3% Inhibition bei 10 μ M.

5

Aus der Tabelle ist abzulesen, dass die Verbindungen der Formel I die Aktivität der Glykogenphosphorylase α hemmen und dadurch zur Senkung des Blutzuckerspiegels gut geeignet sind. Insbesondere weisen die Verbindungen der Formel I eine 14-bis 32-fach erhöhte Wirkung gegenüber dem Vergleichsbeispiel A auf.

10

Nachfolgend wird die Herstellung eines Beispiels detailliert beschrieben, die übrigen Verbindungen der Formel I wurden analog erhalten:

5 Experimenteller Teil:

Beispiel 1:

10 a) 2,4-Dichlorbenzoylisocyanat

2,4-Dichlorbenzamid wurde in Dichlormethan gelöst, mit 1,5 eq. Oxalylchlorid versetzt und 16 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde am Hochvakuum eingengt und ohne weitere Reinigung in Stufe b umgesetzt.

15

b) 3-[3-(2,4-Dichloro-benzoyl)-ureido]-4-methoxy-benzoesäure

20 g (120 mmol) 3-Amino-4-methoxy-benzoesäure wurden mit 36 g (168 mmol) 2,4-Dichlorobenzoylisocyanat aus Stufe a in 400 ml Acetonitril umgesetzt und 2 Stunden
20 bei Rückfluss zur Reaktion gebracht. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird der Niederschlag abgesaugt, zweimal mit je 20 ml Acetonitril gewaschen, trockengesaugt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 44 g (96%) des gewünschten Produktes.

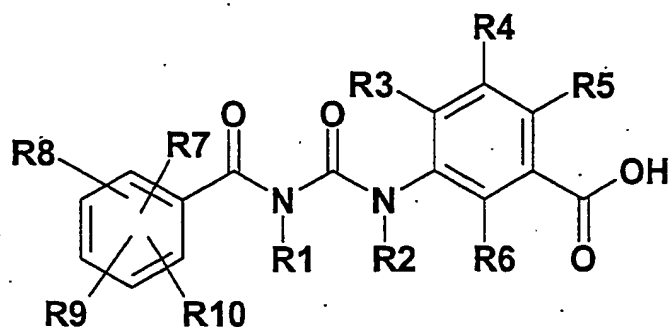
Smp.: 290°C

25

Patentansprüche:

1. Verbindungen der Formel I,

5



worin bedeuten

- 10 R7, R8, R9, R10 unabhängig von einander H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₂-C₆)-Alkenyl, O-(C₂-C₆)-Alkynyl, O-SO₂-(C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, wobei Alkyl, Alkenyl und Alkynyl ein oder mehrfach durch F, Cl oder Br substituiert sein können;
- 15 R1, R2 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, wobei Alkyl mit OH, O-(C₁-C₄)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₄)-Alkyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂ substituiert sein kann, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkylen-COOH oder (C₁-C₆)-Alkylen-COO-(C₁-C₆)-alkyl;
- 20 R3 H, F, Cl, Br, NO₂, CN, O-R11, O-Phenyl, S-R11, COOR11, N(R12)(R13), (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, wobei Alkyl, Cycloalkyl und Alkynyl ein oder mehrfach mit F, Cl, Br, OR11, COOR11 oder N(R16)(R17) substituiert sein können;

- R4 H, F, Cl, Br, NO₂, CN, O-R11, O-Phenyl, S-R11, COOR11, N(R12)(R13),
 (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder (C₃-
 C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, wobei Alkyl, Cycloalkyl und Alkynyl ein oder
 mehrfach mit F, Cl, Br, OR11, COOR11 oder N(R16)(R17) substituiert
 5 sein können;
- R5 H, F, Cl, Br, NO₂, CN, O-R11, O-Phenyl, S-R11, COOR11, N(R12)(R13),
 (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder (C₃-
 C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, wobei Alkyl, Cycloalkyl und Alkynyl ein oder
 10 mehrfach mit F, Cl, Br, OR11, COOR11 oder N(R16)(R17) substituiert
 sein können;
- R6 H, F, Cl, Br, NO₂, CN, O-R11, O-Phenyl, S-R11, COOR11, N(R12)(R13),
 (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder (C₃-
 15 C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, wobei Alkyl, Cycloalkyl und Alkynyl ein oder
 mehrfach mit F, Cl, Br, OR11, COOR11 oder N(R16)(R17) substituiert
 sein können;
- R11 H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl oder (C₂-C₈)-Alkynyl, wobei Alkyl, Alkenyl
 20 und Alkynyl ein oder mehrfach mit F, Cl, Br, OH oder O-(C₁-C₄)-Alkyl
 substituiert sein können;
- R12, R13 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkynyl,
 (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, COO-(C₁-C₄)-Alkyl,
 25 COO-(C₂-C₄)-Alkenyl, Phenyl oder SO₂-Phenyl, wobei der Phenylring bis
 zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃,
 COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl oder CONH₂ substituiert sein kann;
- oder R12 und R13 bilden gemeinsam mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden
 sind einen 3-7 gliedrigen, gesättigten heterozyklischen Ring, der bis zu 2
 30 weitere Heteroatome aus der Gruppe N, O oder S enthalten kann und
 wobei der heterozyklische Ring bis zu vierfach mit F, Cl, Br, OH, Oxo, (C₁-
 C₄)-Alkyl oder N(R14)(R15) substituiert sein kann;

- 5 R14, R15 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, COO-(C₁-C₄)-Alkyl, COO-(C₂-C₄)-Alkenyl, Phenyl oder SO₂-Phenyl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, COOH, COO(C₁-C₆)-Alkyl oder CONH₂ substituiert sein kann;
- 10 R16, R17 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, COO-(C₁-C₄)-Alkyl, COO-(C₂-C₄)-Alkenyl, Phenyl oder SO₂-Phenyl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl oder CONH₂ substituiert sein kann;
- 15 oder R16 und R17 bilden gemeinsam mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen 3-7 gliedrigen, gesättigten heterozyklischen Ring, der bis zu 2 weitere Heteroatome aus der Gruppe N, O oder S enthalten kann und wobei der heterozyklische Ring bis zu vierfach mit F, Cl, Br, OH, Oxo, (C₁-C₄)-Alkyl oder N(R14)(R15) substituiert sein kann;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

20

2. Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass darin bedeuten

25 R7, R8, R9, R10 unabhängig von einander H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, (C₁-C₆)-Alkyl oder O-(C₁-C₆)-Alkyl;

R1, R2 H;

30 R3 H, F, Cl, Br, NO₂, CN, O-R11, O-Phenyl, S-R11, COOR11, N(R12)(R13), (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, wobei Alkyl, Cycloalkyl und Alkynyl ein oder

mehrfach mit F, Cl, Br, OR11, COOR11 oder N(R16)(R17) substituiert sein können;

- 5 R4 H, F, Cl, Br, NO₂, CN, O-R11, O-Phenyl, S-R11, COOR11, N(R12)(R13), (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, wobei Alkyl, Cycloalkyl und Alkynyl ein oder mehrfach mit F, Cl, Br, OR11, COOR11 oder N(R16)(R17) substituiert sein können;
- 10 R5 H, F, Cl, Br, NO₂, CN, O-R11, O-Phenyl, S-R11, COOR11, N(R12)(R13), (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, wobei Alkyl, Cycloalkyl und Alkynyl ein oder mehrfach mit F, Cl, Br, OR11, COOR11 oder N(R16)(R17) substituiert sein können;
- 15 R6 H, F, Cl, Br, NO₂, CN, O-R11, O-Phenyl, S-R11, COOR11, N(R12)(R13), (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, wobei Alkyl, Cycloalkyl und Alkynyl ein oder mehrfach mit F, Cl, Br, OR11, COOR11 oder N(R16)(R17) substituiert sein können;
- 20 R11 H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkylen-O-(C₁-C₈)-Alkyl oder (C₁-C₈)-Alkyl-OH, wobei Alkyl ein oder mehrfach durch F substituiert sein kann;
- 25 R12, R13 unabhängig voneinander H oder (C₁-C₈)-Alkyl;
- R14, R15 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkynyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, COO-(C₁-C₄)-Alkyl, COO-(C₂-C₄)-Alkenyl, Phenyl oder SO₂-Phenyl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃, COOH, COO(C₁-C₆)-Alkyl oder CONH₂ substituiert sein kann;
- 30

R16, R17 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkynyl,
 (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, COO-(C₁-C₄)-Alkyl,
 COO-(C₂-C₄)-Alkenyl, Phenyl oder SO₂-Phenyl, wobei der Phenylring bis
 zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, OCF₃,
 5 COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl oder CONH₂ substituiert sein kann;
 oder R16 und R17 bilden gemeinsam mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden
 sind einen 3-7 gliedrigen, gesättigten heterozyklischen Ring, der bis zu 2
 weitere Heteroatome aus der Gruppe N, O oder S enthalten kann und
 wobei der heterozyklische Ring bis zu vierfach mit F, Cl, Br, OH, Oxo, (C₁-
 10 C₄)-Alkyl oder N(R14)(R15) substituiert sein kann;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

3. Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch
 15 gekennzeichnet, dass darin bedeuten

R7, R8, R9, R10 unabhängig von einander H, F, Cl oder CH₃;

R1, R2, R4, R5, R6 H;

20

R3 F, Cl, CF₃, O-R11 oder O-Phenyl;

R11 H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkylen-O-(C₁-C₈)-Alkyl oder (C₁-C₈)-Alkyl-OH;

25 sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

4. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder
 mehreren der Ansprüche 1 bis 3.

30

5. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 und ein oder mehrere Blutzucker senkende Wirkstoffe.
- 5 6. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung des Typ 2 Diabetes.
7. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikamentes zur Blutzuckersenkung.
- 10 8. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 in Kombination mit mindestens einem weiteren Blutzucker senkenden Wirkstoff zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung des Typ 2 Diabetes.
- 15 9. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 in Kombination mit mindestens einem weiteren Blutzucker senkenden Wirkstoff zur Herstellung eines Medikamentes zur Blutzuckersenkung.
10. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels enthaltend eine oder mehrere der
20 Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff mit einem pharmazeutisch geeigneten Träger vermischt wird und diese Mischung in eine für die Verabreichung geeignete Form gebracht wird.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/03254

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07C275/54 A61K31/192 A61P3/10		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07C A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01 94300 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 13 December 2001 (2001-12-13) the whole document	1-10
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 3 September 2003		Date of mailing of the international search report 17/09/2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer O'Sullivan, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/03254

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0194300	A	13-12-2001	DE 10116768 A1	10-10-2002
			AU 6231801 A	17-12-2001
			BR 0111457 A	24-06-2003
			CA 2411082 A1	05-12-2002
			CN 1434796 T	06-08-2003
			CZ 20024003 A3	12-03-2003
			WO 0194300 A1	13-12-2001
			EP 1294682 A1	26-03-2003
			NO 20025879 A	29-01-2003
			US 2002151586 A1	17-10-2002

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/03254

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 C07C275/54 A61K31/192 A61P3/10		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 C07C A61K		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 01 94300 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 13. Dezember 2001 (2001-12-13) das ganze Dokument	1-10
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div> <input type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen </div> <div> <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie </div> </div>		
<p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :</p> <p>*A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>*E* Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>*L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>*O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>*P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> <p>*T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>*X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>*Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>*Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p>		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 3. September 2003		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts 17/09/2003
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5813 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter O'Sullivan, P

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/03254

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0194300 A	13-12-2001	DE 10116768 A1	10-10-2002
		AU 6231801 A	17-12-2001
		BR 0111457 A	24-06-2003
		CA 2411082 A1	05-12-2002
		CN 1434796 T	06-08-2003
		CZ 20024003 A3	12-03-2003
		WO 0194300 A1	13-12-2001
		EP 1294682 A1	26-03-2003
		NO 20025879 A	29-01-2003
		US 2002151586 A1	17-10-2002

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.